Министерство здравоохранения СССР

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА
ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



И. П. ЗАМОТАЕВ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ И ТАКТИКА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

МОСКВА — 1978

Министерство здравоохранения СССР

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА
ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

И. П. ЗАМОТАЕВ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ И ТАКТИКА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Утверждено Редакционным советом ЦОЛИУВ
в качестве учебного пособия

МОСКВА — 1978

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СНА

Нарушение сна и его крайняя степень — бессонница (греч. — agripnia, лат. — incomnia) — являются частой жалобой. Так, при выборочном опросе жителей различных районов г. Москвы на расстройства сна указали 45% из 5650 человек (А. М. Вейн и соавт., 1971); из них неглубоко спящие составили 10%, мало спящие — 14% и плохо спящие — 21%. Среди пенсионеров и домохозяек расстройство сна наблюдалось в 60%. Естественно, различные нарушения сна среди поликлинических и стационарных больных встречаются еще чаще. Они встречаются при различных заболеваниях, но особо следует выделить функциональные нарушения нервной системы, психические расстройства, органические поражения мозга, обменные и эндокринные заболевания, болезни внутренних органов.

При назначении снотворных средств следует задуматься над высказанной Б. Е. Вотчалом мыслью: «Снотворное — зло, а не спать еще хуже». Действительно, человек не может не спать больше 4 суток, а в то же время длительный прием снотворных средств приводит к токсическим поражениям, развитию привыкания и пристрастия (наркомании). Следовательно, сохранение нормального сна или раннее и быстрое восстановление при его расстройстве является актуальной задачей врача. Последнее определяется рациональным назначением седативных и снотворных препаратов с учетом, с одной стороны, этиологических факторов и патофизиологических механизмов нарушения сна, с другой, благоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой препаратов.

Проводимое ранее противопоставление корковой и подкорковой природы сна в настоящее время не имеет значения. Исследования последних лет указывают, что механизмы сна составляют одну из систем мозга, регулирующих отдельные

2 Зак 5267

звенья цикла «бодрствование — сон». Сон как процесс представляет активное состояние, обеспечиваемое деятельностью специальных мозговых сомногенных механизмов, включающих нейрофизиологические, медиаторные (серотонин, ацетилхолин адреналин, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота и др.) и гуморальные звенья (А. М. Вейн, 1974).

Ночной сон здорового человека структурно неоднороден. Он состоит из двух правильно чередующихся состояний — медленного и быстрого сна. В цикле сна медленный сон присущ первой половине ночи, быстрый сон — предутренним часам.

В механизме фазы медленного сна большую роль играют серотонинэргические системы мозга. На ЭЭГ он отражается возрастанием процентного содержания высокоамплитудных низкочастотных ритмов — дельта-волн (Ф. Б. Березин и соавт., 1975; Окита и соавт., 1966). В фазе быстрого сна происходит более активное выделение норадреналина и адреналина. Его характеризует уплощенная ЭЭГ, сходная с периодом активного бодрствования. Быстрый сон совпадает со сновидениями, сопровождается, по данным электроокулографии, быстрыми движениями глазных яблок при закрытых веках и падении мышечного тонуса. Полагают, что чувство удовлетворенности качеством сна определяется представительством в нем дельта-сна, т. е. медленного сна. С быстрым сном и сновидениями связывают психологическую адаптацию к конфликтным ситуациям и стрессу (А. М. Вейн, 1974; Ф. Б. Березин и соавт., 1975 и др.).

В фазе медленного сна выделяют 4 стадии — поверхностного сна (I—II стадии) и глубокого сна (III—IV стадии). По критерию интенсивности пробуждающего стимула III—IV стадии дельта-сна (медленного сна) являются наиболее глубокими. Поэтому медленный сон еще характеризуется и как глубокий.

Установлено, что со сном связана суточная цикличность органов и систем. В этом состоит одна из физиологических функций сна. Физиологическая потребность людей во сне в возрастных группах различна: до 1 года — 16 часов, в 3 года — 13, в 5 лет — 12, в 7 лет — 11,5, в 10—12 лет — 10,5, в 16 лет — 8,5, в 17 лет и старше — 8 часов.

Бессонница как обобщенное выражение нарушения сна может отражать расстройства различных его сторон: а) длительность сна, б) характер засыпания, в) глубину сна, г) частоту просыпания, д) преждевременное пробуждение, е) отсутствие чувства отдыха, бодрости после сна, ж) различное сочетание перечисленных признаков.

А. М. Вейн и соавт. (1971) относят к хорошо спящим лиц, удовлетворенных глубиной и продолжительностью сна; неглу-

боко спящие удовлетворены продолжительностью сна и неудовлетворены его глубиной (трудное засыпание, сон поверхностный с частыми пробуждениями, с чувством непрекращающейся мыслительной деятельности, частыми неприятными сновидениями — интрасомнические нарушения сна по Н. А. Власову, 1977). Этот вид бессонницы отмечен в 10% опрошенных лиц; мало спящие (14%) удовлетворены глубиной, но неудовлетворены продолжительностью (раннее окончательное пробуждение с компенсирующей сонливостью или без нее — постсомнические расстройства); плохо спящие — неудовлетворенные глубиной и продолжительностью сна (21%). Некоторые авторы выделяют трудность засыпания в самостоятельные пресомнические расстройства сна.

По данным А. М. Вейна и соавт. (1971), из 5650 опрошенных жителей г. Москвы трудность засыпания установлена у 27,3%, частое пробуждение — у 30,2%, раннее пробуждение — у 48%, сновидения — у 48%, из них у 16% — цветное, у 19% — устрашающего характера.

Трудно засыпающие преобладают в группе неглубоко спящих, а часто пробуждающиеся — в группе плохо спящих.

Храп, скрежетание зубами, снохождение характерны для стадии медленного, глубокого сна (А. М. Вейн и соавт., 1971, 1974).

В клинике внутренних болезней функциональные нарушения сна, почти как правило, встречаются при неврастенических неврозах (первичных или вторичных) и сочетаются с симптомами тревоги, напряжения и психастеническими чертами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

Снотворными называются лекарственные препараты, вызывающие сон. Проверка их эффективности идет на здоровых людях.

И. П. Павлов показал, что сон, возникающий под влиянием снотворных средств, чрезвычайно близок по механизму к естественному сну. Это утверждение вытекало из понимания И. П. Павловым сна с позиций внутреннего торможения условных рефлексов, которое способствует восстановительным процессам в мозговых клетках. При этом бессонница возникает, когда в коре головного мозга создаются очаги перевозбуждения, мешающие возникновению и иррадиации внутреннего торможения. Этот взгляд не отражает всех сторон такого сложного процесса, каким является сон. Микроэлектродные исследования на животных показали, что нейронная активность в быстром сне часто бывает даже большей, чем в бодрствовании.

Эти и другие данные подчеркивают активный характер процессов, лежащих в основе сна.

В настоящее время сон рассматривается как результат активного функционирования синхронизирующих сомногенных систем мозга (А. М. Вейн, 1974). Они представлены в коре, подкорке и ретикулярной формации. Следовательно, вызвать медикаментозный сон могут разнообразные вещества, которые способны угнетать кору головного мозга и ограничивать передачу афферентных импульсов от органов чувств по подкорковой системе таламуса к коре головного мозга. Угнетение восходящей ретикулярной формации при этом играет вспомогательную роль в развитии сна (А. Н. Кудрин, 1977).

Отметим, что барбитураты, вызывая сон, не нормализуют, например, процессы фазы быстрого сна. В то же время сон и наркотическое состояние — не равнозначные явления в плане функционального состояния клеток мозга. Наркоз увеличивает глубину сна, но не способствует восстановительным процессам в клетках мозга и всего организма. Поэтому следует различать седативный, снотворный и наркотический эффекты действия снотворных средств. Принятые в малых дозах эти лекарства успокаивают ненормально возбужденную нервную систему, в средних способствуют наступлению и поддержке сна, а в высоких дозах вызывают наркоз.

ГРУППЫ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время снотворные средства делятся по их химической природе. Выделяют следующие снотворные средства:

А — **алифатического ряда** (хлоралгидрат — Chlorali hydras; карбромал — Carbromalum; бромизовал — Promisovalum).

Б — **барбитураты** (барбитал) — Barbitalum; барбитал-натрий — Barbitalum-natrium; фенобарбитал — Phenobarbitalum; барбамил — Barbamylum; этаминал-натрий — Aethaminalum-natrium; циклобарбитал — Cyclobarbitalum; гексобарбитал — Hexobarbitalum).

В — **производные пиридина, бенходиазепина и других гетероциклических систем** — небарбитуровые снотворные (тетридин — Tetridinum; нитразепам — Nitrazepamum; ноксирон — Noxyronum).

А. СНОТВОРНЫЕ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

1. **Хлоралгидрат** (Chlorali hydras) — 2,2,2-трихлорэтандиол-1,1. Является старейшим снотворным средством, свойст-

венно также успокаивающее и анальгезирующее действие. При расщеплении получается трихлорэтанол, который гораздо активнее, чем сам хлоралгидрат.

Из-за жгучего вкуса и раздражающего действия на слизистую оболочку желудка и кишечника назначается внутрь и в клизмах в разбавленном виде с обволакивающими веществами.

Назначается как успокаивающее средство по 0,2—0,5 г, как снотворное иногда помогает 0,5 г, чаще 1,0 г, в отдельных случаях дозу повышают до 2,0 г (высшая разовая для взрослых внутрь и в клизме). Препарат хорошо всасывается, сон наступает через 15—20 мин., действует 6—8 час., возможно понижение артериального давления. При длительном применении наступает привыкание, дозу приходится увеличивать. Смертельная доза — 8—10 г, но описаны случаи хорошей переносимости и 12,0 г. Раздражающее действие хлоралгидрата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта ограничивает его широкое использование как снотворного препарата.

2. **Карбромал** (Carbromalum) — N-(α-бром-α-этилбутирил) — мочевина (адалин). Оказывает успокаивающее и умеренное снотворное действие при затрудненном засыпании, повышенно чутком сне. На кору головного мозга действует меньше, чем чистые препараты брома. В лечение неврозов Б. Е. Вотчал ставил карбромал на первое место и не считал его снотворным средством, так как дачей его в дневное время даже в больших дозах вызвать сон невозможно. Сон восстанавливается в результате успокаивающего действия. Как успокаивающее назначают 0,3—0,5—0,75 г 2—3 раза в день, как снотворное — 0,5—0,75—1,0 г за 1 час до сна. Для ускорения всасывания следует выпить полстакана — стакан теплого чая.

Из организма выделяется быстро, явления кумуляции при обычной длительности приема препарата не отмечены. В наблюдениях Б. Е. Вотчала были явления бромизма у больного с 5-летним приемом карбромала.

3. **Бромизовал** (Bromisovalum) — N-(α-бром-изовалерианил) — мочевина (бромурал). Оказывает успокаивающее и умеренное снотворное действие. Как успокаивающее назначают внутрь 0,3—0,6 г 1—2 раза в день, как снотворное — 0,6—0,75 г на прием за 30—60 мин. до сна (запить теплым жидким чаем). Снотворное действие потенцируется амидопирином.

Б. БАРБИТУРАТЫ

Снотворные гетероциклического ряда, производные барбитуровой кислоты, остаются и сегодня основными снотворными

средствами. Первый барбитурат — веронал — был синтезирован Фишером в 1903 г. Механизм действия их связан с угнетением синаптических связей в центральной нервной системе. Под действием барбитуратов меняется соотношение фаз сна. Происходит изменение соотношения в сторону удлинения медленной фазы сна.

В плане клинической фармакологии существенно подразделение барбитуратов по срокам начала и длительности действия. Среди этой группы снотворных средств есть препараты с быстрым и медленным эффектом действия, а по продолжительности — с длительным, средним, коротким и ультракоротким действием.

Препаратами группы длительного действия (6—8 час.) являются барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал; средней продолжительности (5—6 час.) — барбамил, этаминал-натрий, циклобарбитол; короткого действия (3—4 час.) — гексобарбитал и очень короткого (15—30 мин.) — гексенал, тиопентал.

Препараты длительного действия

1. **Барбитал** (Barbitalum) — 5,5-диэтилбарбитуровая кислота (веронал). Вызывает глубокий спокойный сон длительностью 7 — 10 час. Всасывается медленно и сон наступает через 60—90 мин. Назначают внутрь в качестве снотворного средства в дозе 0,25—0,5 г за 0,5—1 час. до сна; для лучшего всасывания выпивают $^1/_2$ — 1 стакан теплого чая. Как успокаивающее — по 0,05—0,1 г 1—2 раза в день. Просыпание с явлениями усталости, сонливости, головокружения. Препарат медленно выводится из организма в неизмененном виде — в первые сутки всего 15% от введенной дозы. Задержкой выведения обусловлена способность барбитала к кумуляции с проявлениями симптомов «веронализма». Поэтому через 3—4 дня приема препарата рекомендуется делать перерыв на 2—3 дня. Успокаивающее, снотворное и анальгетическое действие усиливается при сочетании барбитала с амидопирином, бромидами, антипирином.

2. **Барбитал-натрий** (Barbitalum-natrium) — 5,5-диэтилбарбитурат натрия (мединал). Был создан как средство, уменьшающее длительность действия барбитала; представляет собой тот же барбитал, но натриевую соль. Он хорош только в клизме. При применении через рот натрий отнимается соляной кислотой желудочного сока и получается барбитал.

Никаких преимуществ барбитал-натрий перед барбиталом не имеет, он создает щелочную среду в желудке. Как снотвор-

ное принимают за 0,5—1 час. до сна в дозе 0,3—0,5 г и реже 0,75 г, в клизмах (в 5—15 мл воды) и в виде свечей по 0,5 г.

3. **Фенобарбитал** (Phenobarbitalum) — 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота (люминал). Оказывает успокаивающее, снотворное и противосудорожное действие. Как снотворное назначается внутрь по 0,1—0,2 г на прием. Сон наступает через 1—1,5 час. После пробуждения возможна сонливость, разбитость, головная боль, головокружение. Как успокаивающее и спазмолитическое средство назначается по 0,01—0,03—0,05 г 2—3 раза в день.

Фенильный радикал способствует реакции гидроксилирования, что приводит к увеличению полярности, а последнее к более легкому выведению фенобарбитала почками. Это позволяет более длительно применять фенобарбитал, однако больше 6 дней подряд принимать не рекомендуется. Инактивируется печенью медленно. Однократная доза фенобарбитала выделяется из организма 6—7—8 дней.

Препараты средней продолжительности действия

1. **Барбамил** (Barbamylum) — 5-этил-5-изоамилбарбитурат натрия (амитал-натрий). Оказывает снотворное действие в дозе 0,1—0,2 г, сон наступает через 30—40 мин. Иногда препарат назначают в клизмах и свечах по 0,3 г. Как успокаивающее средство барбамил можно назначать по 0,025—0,05 г 2—3 раза в день.

2. **Этаминал-натрий** (Aethaminalum-natrium) — 5-этил-5-(2-амил)-барбитурит натрия (нембутал). Может рассматриваться как изомер барбамила. Он растворим в воде и несколько быстрее барбамила разрушается, в ряде случаев лучше переносится, чем барбамил, но действие короче. Обычная снотворная доза для взрослых — 0,1—0,2 г. Действие проявляется через 30—40 мин. Препарат можно применять ректально (в свечах и клизмах по 0,2—0,3 г).

В результате присоединения серы из этаминал-натрия получили тиопентал для базиснаркоза.

3. **Циклобарбитал** (Cyclobarbitalum) — 5-этил-5-(циклогексен-1-ил) — барбитуровая кислота (фанодарм). Снотворное и успокаивающее средство. Препарат быстро всасывается из кишечника, метаболизируется также относительно быстро и главным образом в печени. Обычно хорошо переносится.

Как снотворное принимают за полчаса до сна по 0,1—0,2 г. При упорной бессоннице можно принять 0,4 г. Как седативное средство назначается взрослым по 0,05—0,1 г.

Препараты короткого действия

1. **Гексобарбитал** (Hexobarbitalum) — 1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил) — барбитуровая кислота (эвипан). Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, оказывает снотворный эффект через 15—30 мин. В организме расщепляется быстро, главным образом в печени. Назначают внутрь непосредственно перед сном 0,25—0,5 г. Препарат обычно хорошо переносится. Особенно показан больным с нарушенным процессом засыпания.

Препараты короткого действия (гексенал и тиопентал) оказывают сильное действие на центральную нервную систему. В связи с этим они не применяются в качестве снотворных, когда необходимо умеренное торможение центральной нервной системы не менее 3—4 час. (А. Н. Кудрин, 1977).

Общие данные по барбитуровой группе снотворных

При анализе структурной формулы барбитуратов вытекает, что сила действия их возрастает с увеличением алкильного радикала, но при этом уменьшается длительность действия. Продолжительность действия отдельных барбитуратов зависит от скорости разрушения их в печени и выделения почками. Как указывалось выше, препараты длительного действия метаболизируются печенью медленно и выводятся с мочой. Они не назначаются при понижении выделительной функции почек. Препараты среднего и короткого действия разрушаются в печени, поэтому при заболеваниях печени действие их усиливается и удлиняется. В этих случаях их не назначают или уменьшают дозу.

В сочетании с барбитуратами алкоголь и противогистаминные препараты имеют синергитный эффект. Вместе с алкоголем смертельна даже $^1/_3$ обычно смертельной дозы барбитуратов, а потенцирование димедролом выгодно особенно для препаратов продолжительного действия, доза которых может быть уменьшена.

Барбитураты проходят через плацентарный барьер, поэтому как до и во время родов действуют на ребенка, вызывая седативное или депрессивное действие, возможно подавление дыхания.

Установлено влияние фенобарбитала на лизосомальную активность ферментов печени. При назначении фенобарбитала она повышается, что обусловливает снижение эффекта действия лекарств, принимаемых одновременно с фенобарбиталом (кумаринового ряда антикоагулянты), а после отмены их действия он повышается.

Выделение барбитуратов почками (в особенности длительного действия) увеличивается при ощелачивании мочи бикарбонатом, так как барбитураты как слабые кислоты плохо всасываются канальцевым эпителием почек из щелочной мочи.

При длительном применении барбитуратов наступает привыкание, обусловленное как ускорением их разрушения в печени, так и уменьшением реактивности центральной нервной системы. Этот факт, как и токсичность, влияет на выработку тактики применения снотворных препаратов.

В. НЕБАРБИТУРОВЫЕ СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ДРУГИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ)

Препараты этой группы нашли применение в последнее время. Они менее активны, чем барбитураты, но и в меньшей мере угнетают дыхание и кровообращение. Привыкание развивается и к этой группе препаратов, поэтому их не назначают более 2 недель.

1. **Тетридин** (Tetridinum) — 2,4-диоксо-3,3-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиридин. Оказывает успокаивающее и снотворное действие; эффект более постоянен при бессоннице, вызванной функциональными нарушениями центральной нервной системы. Разовая доза для взрослых — 0,2—0,3—0,4 г. Сон наступает через 15—30 мин. и продолжается 5—7 час. Можно назначать в комбинации с барбитуратами и другими снотворными.

2. **Нитразепам** (Nitrazepamum) — 7-нитро-2,3-дигидро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-ОН (эуноктин, радедорм и др.). По химическому строению и формакодинамике нитразепам близок к транквилизаторам группы бензодиазепина, но отличается наличием выраженного снотворного действия. Наиболее эффективен при нарушениях сна функционально-эмоционального характера. Уменьшает эмоциональную напряженность, устраняет страх. Действует препарат главным образом на подкорковые образования. На фазы сна не влияет. Сон наступает через 20—45 мин., длится 6—8 час. Назначается внутрь за полчаса до сна в дозе 0,005—0,01 г взрослым. Противопоказан при миастении и острых заболеваниях печени и почек. Препарат не назначается женщинам в первые 3 мес. беременности.

3. **Ноксирон** (Noxyron) — 2,6-дикето-3-этил-3-фенил-пиперидин (Doriden, Alfimid, Elrodorm). Успокаивающее и снотворное средство. Менее активен, чем барбитураты. Лучший эффект наблюдается при бессоннице невротического типа. Быстро всасывается, сон наступает через 15—30 мин. после приема препарата и продолжается 5—7 час., иногда 2—3 час.

Пробуждение без оглушенности и сонливости. Препарат малотоксичен, период полураспада — 2 час., в течение 24 час. полностью выводится из организма почками. При повторном приеме не кумулирует, но при длительном приеме ноксирона возможно привыкание. Не угнетает дыхания, не оказывает токсического действия на печень и почки. У склонных к аллергическим заболеваниям возможны осложнения (крапивница, зуд, повышение температуры и др.).

Назначается как снотворное внутрь 0,25—0,5 г за 15—30 мин. до сна, в качестве успокаивающего — 0,125—0,25 г 2—3 раза в день. Может применяться в сочетании с другими снотворными и седативными средствами. Готовой комбинацией ноксирона является тардил (Tardyl). Состав: ноксирон — 0,125 г, барбамил — 0,125 г, дипразин — 0,0075 г. Выпускается ВНР. Комбинация обеспечивает засыпание за счет ноксирона и дипразина и длительный сон от барбамила в результате потенцирующего действия дипразина. Возможен прием ½ — 1—2 табл. за 30 мин. до сна. Особо показан старикам (нетоксичные дозы, нет угнетения дыхания).

ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ СНОТВОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящей лекции нет возможности излагать весь комплекс методов, которые используются при лечении бессонницы. Подчеркнем лишь, что нарушение сна — симптом, сопутствующий многим патологическим состояниям, потому снотворные препараты, если возникает необходимость, назначаются на фоне этиологической, патогенетической и порой симптоматической терапии (например, снятие боли).

Прежде чем назначить снотворное средство, необходимо попытаться отрегулировать сон режимом. Это: 1) восстановление и поддержание ритма смены сна и бодрствования (регулярность отхода ко сну, просыпания и вставания), соблюдение режима отхода ко сну; 2) регулирование режима труда и отдыха в процессе работы и в последующее время до сна. Необходимо предупреждать чрезмерное умственное утомление. Эмоциальная жизнь должна быть активной, но следует правильно воспринимать как положительные эмоции (радости), так и отрицательные — не впадать в пессимизм. Существенно восстановление и воспитание жизненного оптимизма; 3) включение физкультуры, физической нагрузки для снятия гипокинезии; 4) психотерапевтическая беседа врача о сущности нарушения сна, его природы, воспитание правильного отношения к бессоннице и оценка ее (ликвидация страха перед ночью, преувеличения степени и формы нарушения сна и т. д.); 5) применение специальных приемов улучшения сна: расслабление

Таблица

Сравнительные фармакодинамические свойства снотворных

Показатель	Препарат											
	карбромал	бромизовал	барбитал	фенобарбитал	барбамил	этаминал-натрий	циклобарбитал	гексобарбитал	тетридин	нитразепам	барбитал-натрий	ноксирон
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Проявление эффекта:												
а) быстрое (15–30 мин.)					+			+	+	+		+
б) умеренное (30–40 мин.)		+				+	+				+	
в) замедленное (60–90 мин.)	+		+	+								
Сила действия:												
а) слабая	+											
б) умеренная		+					+		+	+		+
в) сильная			+	+	+	+		+			+	
Длительность действия:												
а) короткое (2–4 час.)								+				+
б) средняя (4–6 час.)	+	+				+	+		+	+	+	+
в) длительная (6–8 час.)			+	+	+							
Время приема до сна (в мин.)	45–60	30	30–60	60–90	30	40–60	30–40	20–30	15–20	20–30	30–60	20–30
Снотворная доза (в г)	0,5–0,75	0,6–0,75	0,25–0,5	0,1–0,2	0,1–0,2	0,1–0,2	0,1–0,2	0,25–0,5	0,2–0,3–0,4	0,005–0,01	0,3–0,5	0,35–0,5
Потенцируемые комбинации	Барбитураты, дипразин	Амидопирин	Димедрол, амидопирин, бромиды	Аналептики, спазмолитики	Снотворные				Барбитураты		Димедрол, бромиды, фенацетин	Барбитураты, седативные

мускулатуры (двигательной, мимической), глубокое дыхание, искусственное воспроизведение шума морского прибоя, дождя и др.; 6) успокаивающая и укрепляющая терапия физическими методами (гидротерапия, аэроионотерапия, электросон, электрофорез с лекарственными веществами и др.); 7) применение препаратов седативного действия.

Общим принципом лечения снотворными препаратами является сочетание их приема с выработкой условно рефлекторных механизмов сна. Между приемом таблетки и укладыванием в постель должно быть действие (в зависимости от времени проявления снотворного эффекта — подготовка ко сну, приятные воспоминания, выход на балкон, прогулка и др.). Рекомендуется избегать приема снотворных непосредственно перед сном.

Препарат выбирается в зависимости от варианта нарушения сна.

Первый вариант — больному трудно заснуть и проснуться. Нарушена фаза засыпания. При нервном перевозбуждении показан адалин — 0,3—0,5 г утром и днем и 0,75 г на ночь; при эмоциональных расстройствах и состоянии напряжения — нитразепам — 0,005—0,1. Лицам пожилого возраста назначают по 0,0025—0,005 г. Тетридин и ноксирон в обычной дозировке за 20—30 мин. до сна. Гексобарбитал — 0,25—0,5 за полчаса до сна. При других факторах затруднения сна назначается этаминал-натрий в дозе 0,1—0,2 г за 40—60 мин. до сна в сочетании с прогулками.

Второй вариант — больной плохо засыпает и плохо спит. Назначаются тардил по 1—2 драже перед сном, снотворные длительного действия, в частности барбитал — 0,3 г. При сонливости днем уменьшить дозу, дать кофеин. После 3—4 дней приема необходим перерыв. Углубляет сон и прием нитразепама.

Третий вариант — поверхностный чуткий сон. Карбромал — 0,5—0,75 г. за 45—60 мин. до сна; бромизовал — 0,6—0,75 г за полчаса до сна; транквилизаторы — мепротан (мепробамат) — 0,2—0,4—0,6 перед сном.

Четвертый вариант — короткий сон, раннее пробуждение больного. Показано снотворное длительного действия: барбитал-натрий — в свечах 0,2—0,3; барбамил — 0,3 в клизме или свечах. Последний препарат особенно показан в случае гипертонической болезни с брадикардией, при коронарном атеросклерозе. При пробуждении под утро — ноксирон, гексобарбитал или этаминал-натрий, как при плохом засыпании.

Пятый вариант — плохое засыпание и короткий сон. Комбинированные таблетки барбафена (содержат 0,25 г барбамила и 0,1 г фенобарбитала). Барбамил из наружного слоя

быстро освобождается в желудке и верхнем отделе кишечника, а фенобарбитал — медленно и длительно. В этом же плане могут быть использованы этаминал-натрий (0,1—0,2) и барбамил (0,05) — первый препарат, чтобы заснуть, второй, чтобы продлить сон. У пожилых людей препаратом выбора при подобной ситуации является тардил.

При глубоком расстройстве всех фаз сна, психомоторном возбуждении, когда другие средства не действуют, можно использовать комбинацию левомепромазина (0,05—0,1 г) и снотворного (барбитал — 0,1, этаминал-натрий — 0,1 и др.). Левомепромазин (тизерцин) — 2-метокси-10-(3-диметиламино-2-метилпропил) — фенотиазина гидрохлорид — не обладает психофармакологическим эффектом (не усиливает депрессии и сам не обладает антидепрессивной активностью), но отличается большой активностью и быстротой наступления седативного эффекта, что обеспечивает мощное потенцирование снотворных.

ДРУГИЕ КОМБИНАЦИИ

Комбинация с антигистаминными препаратами. При легкой и средней тяжести бессонницы рекомендуется применение комбинации снотворных с антигистаминными препаратами (димедрол, пипольфен). Прием димедрола или пипольфена за 2 час. до сна обеспечивает сон с меньшей дозой снотворного, например этаминал-натрий 0,1 г.

Комбинация с кофеином. У пожилых людей со склерозом мозговых сосудов это сочетание продлевает сон. Действие комбинации объясняют улучшением мозгового кровообращения, уменьшением гипоксии мозга. Второе предположение — кофеин нормализует быструю фазу сна. Дозы кофеина подбираются индивидуально и колеблются от 0,1 до 0,5 г.

Комбинации с седативными препаратами являются обязательными в случаях бессонницы у больных с неврастеническими неврозами.

Следует помнить, что к снотворным может быть привыкание, действие их укорачивается. Поэтому при необходимости приема надо менять снотворные. В то же время для выработки условных связей и излечения невроза при хронической бессоннице непрерывный прием снотворного препарата должен быть не менее 10—12 дней.

ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ СНОТВОРНЫМИ

Смертельная доза снотворных значительно превышает лечебную. Смертельная доза барбитала примерно в 20 раз,

а для других барбитуратов в 30—50 раз больше средней снотворной (А. Н. Кудрин, 1977).

При отравлении снотворными средствами развивается состояние длительного наркоза с угнетением дыхательного (больше) и сосудодвигательного центров, гипоксии и ацидоза. Клиника изменяется циклически, больному становится то лучше, то хуже. Основная угроза в поражении дыхательного центра и проявлении коллапса.

Коматозное состояние, вызванное отравлением снотворными и седативными средствами, характеризуется стадийностью: заторможенность (I стадия отравления), поверхностная кома (II стадия отравления), глубокая кома (III стадия отравления) и период выхода из коматозного состояния (IV стадия отравления). Установлено, что II стадия отравления наблюдается при содержании в крови этаминал-натрия около 1 мг%, барбамила — 3 мг%, фенобарбитала — более 4 мг% (В. А. Неговский, 1977).

Помощь слагается из следующих мероприятий: а) искусственная вентиляция легких; б) внутривенное введение щелочей, возможно щелочные промывания желудка и щелочные клизмы, осмотические слабительные; в) мочегонные; г) гемодиализ, перитонеальный диализ. При этом комплексе лечения смертность снизилась до 2%.

Стимуляция дыхания аналептиками (по Б. Е. Вотчалу — 5 мл кордиамина внутривенно каждые 10—15 мин. до улучшения дыхания) при тяжелой коме, по данным В. А. Неговского, оказывается неэффективной.

В I стадии отравления используются мочегонные типа лазекса, урегита, II—III стадии — осмотические диуретики (мочевина), маннитол.

Антагонистом барбитуровых снотворных является бемегрид — 10 мл 5% раствора в ампуле вводится медленно внутривенно. Инъекцию можно повторять через 3—5 мин.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что назначение снотворных при нарушении сна достигнет цели, если их применение будет сочетаться с успешным лечением заболевания, симптомом которого является расстройство сна, соблюдением режима, правил гигиены сна и бодрствования. «Не должно лечить болезнь по одному только ее имени, а должно лечить самого больного, его состав, его органы, его силы», — говорил М. Я. Мудров.

Вопросы для самоконтроля

1. Природа сна и его структура.
2. Виды бессонницы.

3. Классификация снотворных средств.

4. Общие и различные свойства препаратов из группы барбитуратов.

5. Принципы выбора препарата.

6. Как изменится протромбиновое время, если отменить ранее принимаемый совместно с неодикумарином фенобарбитал. Почему?

7. Назовите препараты выбора старику при нарушении засыпания, коротком сне, при сочетании обоих симптомов.

8. Как изменить среднетерапевтическую дозу барбамила, если больной получает щелочные воды. Почему?

9. Патогенетические механизмы привыкания организма к снотворным.

10. Принципы лечения отравления снотворными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., «Медицина», изд. 2, 1965, стр. 18—81.

2. Березин Ф. Б. и соавт. Полиграфическая структура сна и особенности личности. Сов. мед., 1975, № 2, стр. 19—24.

3. Вейн А. М. Нарушения сна и бодрствования, М., «Медицина», 1974, стр. 15—61, 333—343.

4. Вейн А. М. и соавт. К вопросу о распространенности и природе расстройств сна. Сов. мед., 1971, № 2, стр. 114.

5. Власов Н. А. Лечение расстройств сна. Сов. мед., 1977, № 12, стр. 65—68.

6. Машковский М. Д. Лекарственные средства, М., «Медицина», 1977, ч. I, стр. 25—39.

Иван Павлович *Замотаев*

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ
И ТАКТИКА ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Корректор *Л. Ф. Деревянская*

Л. 107809 от 10/VII—78 г. Объем 1,0 Тираж 3000 экз.
Заказ 5267. Изд. № 172 Цена 19 коп.

12 ЦТ МО

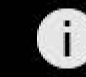
Цена 19 коп.

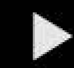

BKFC
12:31
WATCHING ROAD TO RAWLINGS vs HART 2
UP NEXT: STEVE TOWNSEL vs IDREES WASI
BOXING
THUG LIFE
EST 187


BKFC
13:09
WATCHING ROAD TO RAWLINGS vs HART 2
UP NEXT: STEVE TOWNSEL vs IDREES WASI
THUG LIFE

Как закончились Звездные войны эпизод 8 и 9 и начался Мандалорец











7:32 / 21:44



ТОП МЕСЯЦА

Spotted Dick - 6 666 RUB

taffiti - 1222 RUB

ТОП ДНЯ

715

127

56

92

ПОДДЕРЖКА КАНАЛА АПРЕЛЬ

53%

